



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 199 02 924 A 1**

⑤① Int. Cl.⁷:
A 61 K 31/661
A 01 N 57/20

②① Aktenzeichen: 199 02 924.5
②② Anmeldetag: 26. 1. 1999
④③ Offenlegungstag: 3. 8. 2000

DE 199 02 924 A 1

⑦① Anmelder:
Jomaa, Hassan, Dr., 35398 Gießen, DE

⑦④ Vertreter:
Patentanwälte Reichel und Reichel, 60322 Frankfurt

⑦② Erfinder:
gleich Anmelder

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

- ⑤④ Verwendung von phosphororganischen Verbindungen zur prophylaktischen und therapeutischen Behandlung von Infektionen
⑤⑦ Verwendung von phosphororganischen Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



in der X ein Phosphoratom oder ein Schwefelatom ist, und A eine substituierte oder unsubstituierte C₂₋₅-Alkylkette ist, zur therapeutischen und prophylaktischen Behandlung von Infektionen bei Mensch und Tier, verursacht Viren, Bakterien, Pilze und Parasiten und als Fungizid, Bakterizid und Herbizid bei Pflanzen.

DE 199 02 924 A 1

Die Erfindung betrifft die Verwendung von phosphororganischen Verbindungen sowie ihren Salzen, Estern und Amiden zur therapeutischen und prophylaktischen Behandlung von Infektionen bei Mensch und Tier, die durch Viren, Bakterien, Pilze und Parasiten hervorgerufen werden, und ihre Verwendung als Fungizid, Bakterizid und Herbizid bei Pflanzen. Erfindungsgemäß umfassen die phosphororganischen Verbindungen Phosphinoylderivate, Phosphinsäurederivate und Phosphonsäurederivate.

Es besteht ein starker Bedarf, für die Bereicherung der Behandlung von Mensch und Tier sowie den Schutz von Pflanzen Mittel bereitzustellen, die nicht nur eine starke Wirksamkeit besitzen, sondern auch im Gegensatz zu anderen Arzneimitteln bzw. Pflanzenschutzmitteln verringerte Nebenwirkungen zeigen und damit eine geringere Gesundheitsgefahr für den Menschen bedeuten.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, eine Substanz bereitzustellen, die bei Infektionen durch Viren, Bakterien, Pilze und Parasiten bei Menschen und Tieren und als Fungizid, Bakterizid und Herbizid bei Pflanzen einsetzbar ist und die oben angegebenen Bedingungen erfüllt.

Diese Aufgabe wird in völlig überraschender Weise durch die Verwendung der in Anspruch 1 definierte Stoffgruppe gelöst.

Diese Stoffgruppe zeigt eine antiinfektiöse Wirkung gegen Viren, bestimmte Bakterien, Pilze, ein- und mehrzellige Parasiten.

Die erfindungsgemäß verwendeten phosphororganischen Verbindungen entsprechen der allgemeinen Formel (I):



in der X ein Phosphoratom oder ein Schwefelatom ist, wobei A eine unverzweigte C₂₋₉-Alkylkette ist mit Substituenten, die gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, Hydroxy-, Halogen-, Amino- und Oxogruppen, C₁₋₂₆-Alkylresten, C₁₋₂₆-Alkoxyresten, C₁₋₂₆-Alkoxy-C₁₋₂₆-Alkylresten oder C₃₋₈-Cycloalkyl-(C₀₋₉)-alkylgruppen besteht, wobei jeder C₁₋₂₆-Alkylrest und jeder C₁₋₂₆-Alkoxyrest verzweigt oder unverzweigt und gesättigt oder mit ein oder mehreren Doppelbindungen ungesättigt sein kann und mit Hydroxy-, Amino-, Halogen- und Oxogruppen substituiert sein kann und sowohl die C₃₋₈-Cycloalkylgruppe als auch die C₀₋₉-Alkylgruppe der C₃₋₈-Cycloalkyl-(C₀₋₉)-alkylgruppe ein oder mehrere Doppelbindungen aufweisen können und ein oder zwei Kohlenstoffatome der Cycloalkylgruppe durch Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatomie ersetzt sein können, und wobei sowohl die Cycloalkylgruppe als auch die Alkylgruppe mit Hydroxy-, Halogen-, Amino-, Oxogruppen mit verzweigten oder unverzweigten C₁₋₉-Alkylgruppen und C₂₋₉-Alkenylgruppen substituiert sein können, wobei die C₁₋₉-Alkylgruppen und C₂₋₉-Alkenylgruppen mit Wasserstoff-, Hydroxy-, Amino-, Halogen- und Oxogruppen substituiert sein können

in der R₁ und R₂ gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem C₁₋₉-Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxy-C₁₋₉-alkyl, substituiertem und unsubstituiertem C₁₋₉-Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem C₁₋₉-Alkynyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischen Rest, Halogen, OX₁ und OX₂ besteht,

wobei X₁ und X₂ gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem C₁₋₉-Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxy-C₁₋₉-alkyl, substituiertem und unsubstituiertem C₁₋₉-Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem C₁₋₉-Alkynyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischen Rest besteht,

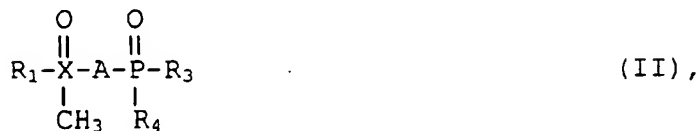
in der R₃ und R₄ gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus substituiertem und unsubstituiertem C₁₋₂₆-Alkyl, Hydroxy-C₁₋₂₆-alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem C₁₋₂₆-Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem C₁₋₂₆-Alkynyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischem Rest, Halogen, OX₃ und OX₄ besteht,

wobei X₃ und X₄ gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem C₁₋₂₆-Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxy-C₁₋₂₆-alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem C₁₋₂₆-Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem C₁₋₂₆-Alkynyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischem Rest, einem Silyl, einem Kation einer organischen und anorganischen Base, insbesondere einem Metall der ersten, zweiten oder dritten Hauptgruppe des Periodensystems, Ammonium, substituiertem Ammonium und Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylendiamin oder Aminosäuren ableiten, besteht, und deren pharmazeutisch akzeptablen Salze, Ester und Amide und Salze der Ester.

Bevorzugt sind X₃ und X₄ ein Metall der ersten, zweiten oder dritten Hauptgruppe des Periodensystems, Ammonium, substituiertes Ammonium, oder Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylendiamin oder Aminosäuren ableiten. D. h. es werden die Salzverbindungen der phosphororganischen Verbindungen mit organischen oder anorganischen Basen (z. B. Natriumsalz, Kaliumsalz, Calciumsalz, Aluminiumsalz, Ammoniumsalz, Magnesiumsalz, Triethylaminsalz, Ethanolaminsalz, Dicyclohexylaminsalz, Ethylendiaminsalz, N,N'-Dibenzylethylen-diaminsalz etc.) sowie Salze mit Aminosäuren (z. B. Argininsalz, Asparaginsäuresalz, Glutaminsäuresalz etc.) und dergleichen gebildet.

Besonders bevorzugt sind X₃ und X₄ gleich oder verschieden und aus der Gruppe ausgewählt, die aus Wasserstoff, Natrium, Kalium, Methyl, Ethyl besteht.

Bevorzugt ist A eine C₃₋₅-Alkylkette.
Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (II)

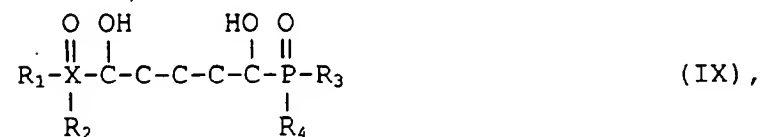
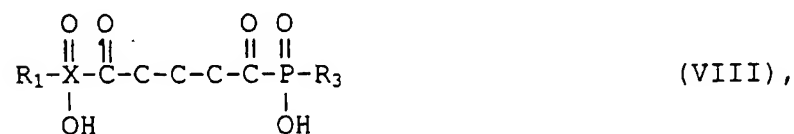
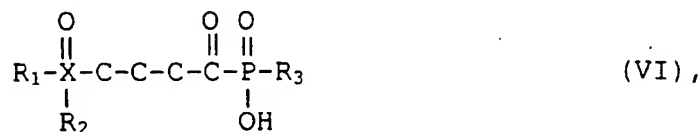
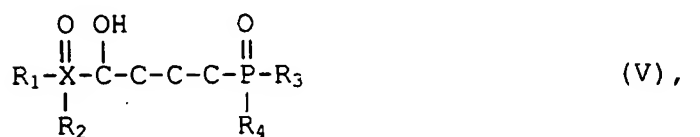
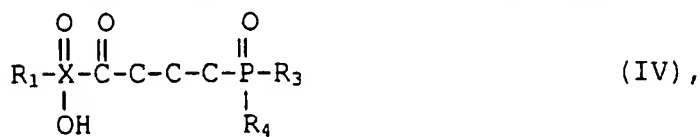


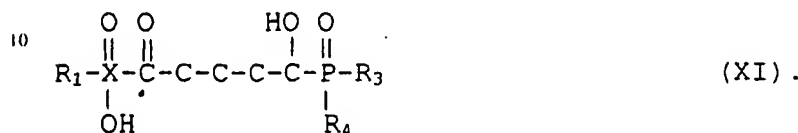
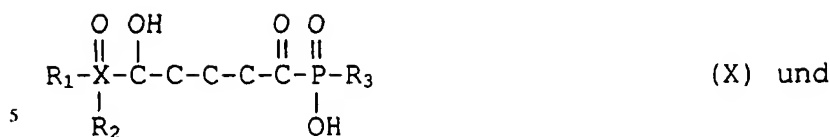
wobei X, R₁, R₃, R₄ wie oben definiert sind, wobei R₁ bevorzugt an dem dem Heteroatom benachbarten C-Atom mit einer Hydroxygruppe substituiert ist, und Verbindungen der Formel (III)



wobei X, R₁, R₃, R₄ wie oben definiert sind, wobei R₁ bevorzugt eine Acylgruppe, besonders bevorzugt eine Formyl-, Acetyl-, Propionyl- oder Butyrylgruppe ist.

Ebenfalls sind Verbindungen mit den folgenden Strukturen bevorzugt:





15 Besonderheiten der obigen Definitionen und geeignete Beispiele dafür werden nachfolgend angegeben:
 "AcyI" ist ein Substituent, der von einer Säure stammt, wie von einer organischen Carbonsäure, Kohlensäure, Carbaminsäure oder der den einzelnen vorstehenden Säuren entsprechenden Thiosäure oder Imidsäure, oder von einer organischen Sulfonsäure, wobei diese Säuren jeweils aliphatische, aromatische und/oder heterocyclische Gruppen im Molekül umfassen sowie Carbamoyl oder Carbamimidoyl.

20 Geeignete Beispiele für diese Acylgruppen werden nachfolgend angegeben.

Als aliphatische Acylgruppen werden von einer aliphatischen Säure stammende Acylreste bezeichnet, zu denen die folgenden gehören:

Alkanoyl (z. B. Formyl, Acetyl, Propionyl, Butyryl, Isobutyryl, Valeryl, Isovaleryl, Pivaloyl etc.);

Alkenoyl (z. B. Acryloyl, Methacryloyl, Crotonoyl etc.);

25 Alkylthioalkanoyl (z. B. Methylthioacetyl, Ethylthioacetyl etc.)

Alkansulfonyl (z. B. Mesyl, Ethansulfonyl, Propansulfonyl etc.);

Alkoxy-carbonyl (z. B. Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Butoxycarbonyl, Isobutoxycarbonyl etc.);

Alkylcarbamoyl (z. B. Methylcarbamoyl etc.);

30 (N-Alkyl)-thiocarbamoyl (z. B. (N-Methyl)-thiocarbamoyl etc.);

Alkylcarbamimidoyl (z. B. Methylcarbamimidoyl etc.);

Oxalo;

Alkoxalyl (z. B. Methoxalyl, Ethoxalyl, Propoxalyl etc.).

Bei den obigen Beispielen für aliphatische Acylgruppen kann der aliphatische Kohlenwasserstoffteil, insbesondere die Alkylgruppe bzw. der Alkanrest, ggf. einen oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen, wie Amino, Halogen (z. B. Fluor, Chlor, Brom etc.), Hydroxy, Hydroxyimino, Carboxy, Alkoxy (z. B. Methoxy, Ethoxy, Propoxy etc.), Alkoxy-carbonyl, Acylamino (z. B. Benzyloxycarbonylamino etc.), Acyloxy (z. B. Acetoxy, Benzoyloxy etc.) und dergleichen; als bevorzugte aliphatische Acylreste mit solchen Substituenten sind z. B. mit Amino, Carboxy, Amino und Carboxy, Halogen, Acylamino oder dergleichen substituierte Alkanoyle zu nennen.

40 Als aromatische Acylreste werden solche Acylreste bezeichnet, die von einer Säure mit substituiert oder nicht substituiert Arylgruppe stammen, wobei die Arylgruppe Phenyl, Toluyl, Xylyl, Naphthyl und dergleichen umfassen kann; geeignete Beispiele werden nachfolgend angegeben:

Aroyl (z. B. Benzoyl, Toluoyl, Xyloyl, Naphthoyl, Phthaloyl etc.);

Aralkanoyl (z. B. Phenylacetyl etc.);

45 Aralkenoyl (z. B. Cinnamoyl etc.);

Aryloxyalkanoyl (z. B. Phenoxyacetyl etc.);

Arylthioalkanoyl (z. B. Phenylthioacetyl etc.);

Arylaminoalkanoyl (z. B. N-Phenylglycyl, etc.);

Arensulfonyl (z. B. Benzolsulfonyl, Tosyl bzw. Toluolsulfonyl, Naphthalinsulfonyl etc.);

50 Aryloxy-carbonyl (z. B. Phenoxy-carbonyl, Naphthyl-oxy-carbonyl etc.);

Aralkoxy-carbonyl (z. B. Benzyloxycarbonyl etc.);

Arylcarbamoyl (z. B. Phenylcarbamoyl, Naphthylcarbamoyl etc.);

Arylglyoxyloyl (z. B. Phenylglyoxyloyl etc.).

Bei den vorstehenden Beispielen für aromatische Acylreste kann der aromatische Kohlenwasserstoffteil (insbesondere der Arylrest) und/oder der aliphatische Kohlenwasserstoffteil (insbesondere der Alkanrest) ggf. ein oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen, wie solche, die als geeignete Substituenten für die Alkylgruppe bzw. den Alkanrest bereits angegeben wurden. Insbesondere und als Beispiel für bevorzugte aromatische Acylreste mit besonderen Substituenten werden mit Halogen und Hydroxy oder mit Halogen und Acyloxy substituiertes Aroyl und mit Hydroxy, Hydroxyimino, Dihalogalkanoyloxyimino substituiertes Aralkanoyl angegeben sowie

60 Arylthiocarbamoyl (z. B. Phenylthiocarbamoyl etc.);

Arylcarbamimidoyl (z. B. Phenylcarbamimidoyl etc.).

Als heterocyclischer Acylrest wird ein Acylrest verstanden, der von einer Säure mit heterocyclischer Gruppe stammt; dazu gehören:

Heterocyclisches Carbonyl, bei dem der heterocyclische Rest ein aromatischer oder aliphatischer 5- bis 6-gliedriger Heterocyclus mit zumindest einem Heteroatom aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel ist (z. B. Thiophenyl, Furoyl, Pyrrolcarbonyl, Nicotinoyl etc.);

65 Heterocyclus-Alkanoyl, bei dem der heterocyclische Rest 5- bis 6-gliedrig ist und zumindest ein Heteroatom aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel aufweist (z. B. Thiophenyl-acetyl, Furylacetyl, Imidazolylpropionyl, Tetra-

zolylacetyl, 2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetyl etc.) und dergleichen.

Bei den obigen Beispielen für heterocyclische Acylreste kann der Heterocyclus und/oder der aliphatische Kohlenwasserstoffteil ggf. einen oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen, wie die gleichen, die als geeignet für Alkyl- und Alkangruppen angegeben wurden.

"Alkyl" ist ein gerad- oder verzweigt-kettiger Alkylrest mit bis zu 26 Kohlenstoffatomen, soweit er nicht anders definiert ist, wie Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl und dergleichen.

"Hydroxylalkyl" ist ein gerad- oder verzweigt-kettiger Alkylrest mit bis zu 26 Kohlenstoffatomen, soweit er nicht anders definiert ist, der mindestens eine Hydroxylgruppe aufweist, bevorzugt ein oder zwei Hydroxylgruppen.

Zu "Alkenyl" gehören gerad- oder verzweigt-kettige Alkenylgruppen mit bis zu 26 Kohlenstoffatomen, soweit er nicht anders definiert ist, wie z. B. Vinyl, Propenyl (z. B. 1-Propenyl, 2-Propenyl), 1-Methylpropenyl, 2-Methylpropenyl, Butenyl, 2-Methylpropenyl, Pentenyl, Hexenyl.

Zu "Alkynyl" gehören gerad- oder verzweigt-kettige Alkynylgruppen mit bis zu 26 Kohlenstoffatomen, soweit er nicht anders definiert ist.

Cycloalkyl steht vorzugsweise für ein ggfs. substituiertes C₃₋₈-Cycloalkyl; als mögliche Substituenten sind u. a. Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Alkoxy (z. B. Methoxy, Ethoxy etc.), Halogen (z. B. Fluor, Chlor, Brom etc.), Nitro und dergleichen geeignet.

Aryl ist ein aromatischer Kohlenwasserstoffrest, wie Phenyl Naphthyl usw., der ggf. einen oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen kann, wie Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Alkoxy (z. B. Methoxy, Ethoxy etc.), Halogen (z. B. Fluor, Chlor, Brom etc.), Nitro und dergleichen.

Zu "Aralkyl" gehören Mono-, Di-, Triphenylalkyle wie Benzyl, Phenethyl, Benzhydryl, Trityl und dergleichen, wobei der aromatische Teil ggf. ein oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen kann wie Alkoxy (z. B. Methoxy, Ethoxy etc.), Halogen (z. B. Fluor, Chlor, Brom etc.), Nitro und dergleichen.

Vorzugsweise können die Reste X₃ und X₄ so gewählt werden, daß Ester an der Phosphinogruppe oder Phosphonogruppe gebildet werden. Zu geeigneten Beispielen für solche Ester gemäß der Formeln (I) bis (XI) zählen geeignete Mono- und Diester, und zu bevorzugten Beispielen für solche Ester gehören Alkylester (z. B. Hexadecanylester, Octadecanylester etc.);

Aralkylester (Benzylester, Phenethylester, Benzhydrylester, Tritylester etc.);

Arylester (z. B. Phenylester, Tolyester, Naphthylester etc.);

Aroylalkylester (z. B. Phenacylester etc.); und Silylester (z. B. von Trialkylhalogensilyl, Dialkyldihalogensilyl, Alkyltrihalogensilyl, Dialkylarylhalogensilyl, Trialkoxyhalogensilyl, Dialkylaralkylhalogensilyl, Dialkoxydihalogensilyl, Trialkoxyhalogensilyl etc.) und dergleichen.

Beim obigen Ester kann der Alkan- und/oder Arenteil wahlweise zumindest einen geeigneten Substituenten aufweisen wie Halogen, Alkoxy, Hydroxy, Nitro oder dergleichen.

Die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen gemäß der Formeln (I) bis (XI) können in ihrer protonierten Form als Ammoniumsalz organischer oder anorganischer Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Essigsäure, Milchsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Oxalsäure, Weinsäure, Benzoesäure, etc. vorliegen.

Die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen der Formeln (I) bis (XI) lassen beispielsweise für Doppelbindungen, enthaltende oder chirale Gruppen R₁, R₂, R₃, R₄, X₁, X₂, X₃, X₄ oder A das Auftreten räumlicher Isomere zu. Die erfindungsgemäße Verwendung der Verbindungen umfaßt alle räumlichen Isomere sowohl als Reinstoffe als auch in Form ihrer Mischungen.

Die phosphororganischen Verbindungen sind insbesondere für die therapeutische und prophylaktische Behandlung von Infektionen bei Mensch und Tier geeignet, die durch Viren, Bakterien, ein- und mehrzellige Parasiten und Pilze hervorgerufen werden.

Die Verbindungen sind gegen einzellige Parasiten (Protozoen) wirksam, insbesondere gegen Erreger der Malaria und der Schlafkrankheit sowie der Chagas-Krankheit, der Toxoplasmose, der Amöbenruhr, der Leishmaniosen, der Trichomoniasis, der Pneumozystose, der Balantidiose, der Kryptosporidiose, der Sarkozystose, der Akanthamöbose, der Naeglerose, der Kokzidiose, der Giardiose und der Lambiose.

Sie sind daher insbesondere als Malariaphylaxe und als Prophylaxe der Schlafkrankheit sowie der Chagas-Krankheit, der Toxoplasmose, der Amöbenruhr, der Leishmaniosen, der Trichomoniasis, der Pneumozystose, der Balantidiose, der Kryptosporidiose, der Sarkozystose, der Akanthamöbose, der Naeglerose, der Kokzidiose, der Giardiose und der Lambiose geeignet.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe sind insbesondere gegen die folgenden Bakterien einsetzbar:

Bakterien der Familie Propionibacteriaceae, insbesondere der Gattung Propionibacterium, insbesondere die Art Propionibacterium acnes,

Bakterien der Familie Actinomycetaceae, insbesondere der Gattung Actinomyces,

Bakterien der Gattung Corynebacterium, insbesondere die Arten Corynebacterium diptheriae und Corynebacterium pseudotuberculosis,

Bakterien der Familie Mycobacteriaceae, der Gattung Mycobacterium, insbesondere die Arten Mycobacterium leprae, Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium bovis und Mycobacterium avium,

Bakterien der Familie Chlamydiaceae, insbesondere die Spezies Chlamydia trachomatis und Chlamydia psittaci,

Bakterien der Gattung Listeria, insbesondere die Art Listeria monocytogenes,

Bakterien der Art Erysipelthrix rhusiopathiae,

Bakterien der Gattung Clostridium,

Bakterien der Gattung Yersinia, der Spezies Yersinia pestis, Yersinia pseudotuberculosis, Yersinia enterocolitica und Yersinia ruckeri,

Bakterien der Familie Mycoplasmataceae, der Gattungen Mycoplasma und Ureaplasma, insbesondere die Art Mycoplasma pneumoniae,

- Bakterien der Gattung *Brucella*,
 Bakterien der Gattung *Bordetella*,
 Bakterien der Familie *Neisseriaceae*, insbesondere der Gattungen *Neisseria* und *Moraxella*, insbesondere die Arten *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae* und *Moraxella bovis*,
 5 Bakterien der Familie *Vibrionaceae*, insbesondere der Gattungen *Vibrio*, *Aeromonas*, *Plesiomonas* und *Photobacterium*, insbesondere die Arten *Vibrio cholerae*, *Vibrio anguillarum* und *Aeromonas salmonicida*,
 Bakterien der Gattung *Campylobacter*, insbesondere die Arten *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli* und *Campylobacter fetus*,
 Bakterien der Gattung *Helicobacter*, insbesondere die Art *Helicobacter pylori*,
 10 Bakterien der Familien *Spirochaetaceae* und der *Leptospiraceae*, insbesondere der Gattungen *Treponema*, *Borrelia* und *Leptospira*, insbesondere *Borrelia burgdorferi*,
 Bakterien der Gattung *Actinobacillus*,
 Bakterien der Familie *Legionellaceae*, der Gattung *Legionella*,
 15 Bakterien der Familie *Rickettsiaceae* und Familie *Bartonellaceae*,
 Bakterien der Gattungen *Nocardia* und *Rhodococcus*,
 Bakterien der Gattung *Dermatophilus*,
 Bakterien der Familie *Pseudomonadaceae*, insbesondere der Gattungen *Pseudomonas* und *Xanthomonas*,
 Bakterien der Familie *Enterobacteriaceae*, insbesondere der Gattungen *Escherichia*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Providencia*,
 20 *Salmonella*, *Serratia* und *Shigella*,
 Bakterien der Familie *Pasteurellaceae*, insbesondere der Gattung *Haemophilus*,
 Bakterien der Familie *Micrococcaceae*, insbesondere der Gattungen *Micrococcus* und *Staphylococcus*,
 Bakterien der Familie *Streptococcaceae*, insbesondere der Gattungen *Streptococcus* und *Enterococcus* und
 Bakterien der Familie *Bacillaceae*, insbesondere der Gattungen *Bacillus* und *Clostridium*.
 25 Damit eignen sich phosphororganischen Verbindungen und ihre Derivate zur Behandlung der Diphtherie, der Acne vulgaris, der Listeriosen, des Rotlaufs bei Tieren, der Gasbrand beim Mensch und beim Tier, Pararotlauf bei Mensch und Tier, Tuberkulose bei Mensch und Tier, Lepra, und weitere Mykobakteriosen bei Mensch und Tier, der Paratuberkulose der Tiere, Pest, mesenterialen Lymphadenitis und Pseudotuberkulose bei Mensch und Tier, Cholera, Legionärskrankheit, Borreliose bei Mensch und Tier, Leptospirosen bei Mensch und Tier, Syphilis, *Campylobacter*-Enteritiden bei
 30 Mensch und Tier, *Moraxella*-Keratokonjunktivitis und Serositis der Tiere, Brucellosen der Tiere und des Menschen, Milzbrand bei Mensch und Tier, Aktinomykose bei Mensch und Tier, Streptotrichosen, Psittakose/Ornithose bei Tieren, Q-Fieber, Ehrlichiose.
 Weiter ist der Einsatz nützlich bei der *Helicobacter*-Eradikationstherapie bei Ulcera des Magendarmtraktes.
 Es können auch Kombinationen mit einem weiteren Antibiotikum zur Behandlung der obengenannten Erkrankungen
 35 eingesetzt werden. Für Kombinationspräparate mit anderen Antiinfektiva eignen sich insbesondere Isoniazid, Rifampicin, Ethambutol, Pyrazinamid, Streptomycin, Protionamid und Dapson zur Behandlung der Tuberkulose.
 Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe sind ferner insbesondere bei Infektionen mit folgenden Viren einsetzbar:
 Parvoviridae: Parvoviren, Dependoviren, Densoviren,
 Adenoviridae: Adenoviren, Mastadenoviren, Aviadenoviren,
 40 Papovaviridae: Papovaviren, insbesondere Papillomaviren (sogenannte Warzenviren), Polyomaviren, insbesondere JC-Virus, BK-Virus, und Miopapovaviren,
 Herpesviridae: Alle Herpesviren, insbesondere Herpes-Simplex-Viren, der Varizellen/Zoster-Viren, menschlicher Zytomegalievirus, Epstein-Barr-Viren, alle humanen Herpesviren, humanes Herpesvirus 6, Humanes Herpesvirus 7, humanes Herpesvirus 8,
 45 Poxviridae: Pockenviren, Orthopox-, Parapox-, Molluscum-Contagiosum-Virus, Avipox-, Capripox-, Leporipoxviren, alle primär hepatotropen Viren, Hepatitisviren: Hepatitis-A-Viren, Hepatitis-B-Viren, Hepatitis-C-Viren, Hepatitis-D-Viren, Hepatitis-E-Viren, Hepatitis-F-Viren, Hepatitis-G-Viren,
 Hepadnaviren: sämtliche Hepatitisviren, Hepatitis-B-Virus, Hepatitis-D-Viren,
 Picornaviridae: Picornaviren, alle Enteroviren, alle Polioviren, alle Coxsackieviren, alle Echoviren, alle Rhinoviren, Re-
 50 patitis-A-Virus, Aphthoviren,
 Calciviridae: Hepatitis-E-Viren,
 Reoviridae: Reoviren, Orbiviren, Rotaviren,
 Togaviridae: Togaviren, Alphaviren, Rubiviren, Pestiviren, Rubellavirus,
 Flaviviridae: Flaviviren, FSME-Virus, Hepatitis-C-Virus,
 55 Orthomyxoviridae: Alle Influenzaviren,
 Paramyxoviridae: Paramyxoviren, Morbillivirus, Pneumovirus, Masernvirus, Mumpsvirus,
 Rhabdoviridae: Rhabdoviren, Rabiesvirus, Lyssavirus, viskulares Stomatitisvirus,
 Coronaviridae: Coronaviren,
 Bunyaviridae: Bunyaviren, Nairovirus, Phlebovirus, Uukuvirus, Hantavirus, Hantaanvirus,
 60 Arenaviridae: Arenaviren, lymphozytäres Choriomeningitis-Virus,
 Retroviridae: Retroviren, alle HTL-Viren, humanes T-cell Leukämievirus, Oncornaviren, Spumaviren, Lentiviren, alle HI-Viren,
 Filoviridae: Marburg- und Ebolavirus,
 Slow-virus-Infektionen, Prionen,
 65 Onkoviren und Leukämieviren.
 Die erfindungsgemäßen phosphororganischen Verbindungen sind somit zur Bekämpfung folgender viraler Infekte geeignet:
 Eradikation von Papillomaviren zur Vorbeugung von Tumoren, insbesondere von Tumoren der Geschlechtsorgane ver-

ursacht durch Papillomaviren beim Menschen, Eradikation von JC-Viren und BK-Viren, Eradikation von Herpesviren, Eradikation humaner Herpesviren 8 zur Behandlung der Kaposi-Sarkoma, Eradikation von Zytomegalie-Viren vor Transplantationen, Eradikation von Eppstein-Barr-Viren vor Transplantation und zur Vorbeugung von Eppstein-Barr-Viren-assoziierten Tumoren, Eradikation von Hepatitisviren zur Behandlung von chronischen Leber-Erkrankungen und zur Vorbeugung von Lebertumoren und Leberzirrhosen, Eradikation von Coxsackieviren bei Kardiomyopathien, Eradikation von Coxsackieviren bei Diabetes-mellitus-Patienten, Eradikation von Immunschwäche-Viren in Mensch und Tier, Behandlung von Begleitinfektionen in AIDS-Patienten, Behandlung von Entzündungen viraler Genese des Respirationstraktes (Larynxpapillome, Hyperplasien, Rhinitis, Pharyngitis, Bronchitis, Pneumonien), der Sinnesorgane (Keratokonjunktivitis), des Nervensystems (Polioomyelitis, Meningoenzephalitis, Enzephalitis, subakute sklerosierende Panencephalitis, SSPE, progressive multifokale Leukoencephalopathie, Lymphozytäre Choriomeningitis), des Magen-Darm-Traktes (Stomatitis, Gingivostomatitis, Ösophagitis, Gastritis, Gastroenteritis, Durchfallerkrankungen), der Leber und des Gallensystems (Hepatitis, Cholangitis, hepatozelluläres Karzinom), des lymphatischen Gewebes (Mononukleose, Lymphadenitis), des hämatopoetischen Systems, der Geschlechtsorgane (Mumpsorchitis), der Haut (Warzen, Dermatitis, Herpes labialis, Fieberbläschen, Herpes Zoster, Gürtelrose), der Schleimhäute (Papillome, Konjunktivapapillome, Hyperplasien, Dysplasien), des Herz-Blutgefäß-Systems (Arteriitis, Myokarditis, Endokarditis, Perikarditis), des Nieren-Harnweg-Systems, der Geschlechtsorgane (Anogenitale Läsionen, Warzen, Genitalwarzen, spitzen Kondylome, Dysplasien, Papillome, Zervixdysplasien, Condylomata acuminata, Epidermodysplasia verruciformis), der Bewegungsorgane (Myositis, Myalgien), Behandlung der Maul- und Klauenseuche der Paarhufer, des Colorado-Zeckenfiebers, des Dengue-Syndroms, des hämorrhagischen Fiebers, der Frühsonnenerneningoenzephalitis (FSME) und des Gelbfiebers.

Die beschriebenen Verbindungen, d. h. die phosphororganische Verbindungen nach den Formeln (I) bis (XI) und Ester und Amide derselben an der Phosphinogruppe sowie Salze derselben zeigen eine starke zytotoxische Wirksamkeit gegenüber ein- und mehrzelligen Parasiten, insbesondere gegenüber den Erregern der Malaria und der Schlafkrankheit. Demgemäß sind die erfindungsgemäßen Verbindungen für die Behandlung von Infektionskrankheiten brauchbar, die durch Viren, Bakterien, Parasiten und Pilze bei Mensch und Tier verursacht werden. Die Verbindungen sind auch für den Einsatz zur Vorbeugung von Erkrankungen, die durch Viren, Bakterien, Parasiten und Pilze hervorgerufen werden, insbesondere als Malariaprophylaxe und als Schlafkrankheitsprophylaxe geeignet.

Die erfindungsgemäßen phosphororganischen Verbindungen, hierzu gehören im allgemeinen pharmazeutisch verträgliche Salze, Amide, Ester, ein Salz eines solchen Esters, oder aber Verbindungen, die bei Applikation die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen als Stoffwechselprodukte oder Abbauprodukte bereitstellen, auch "Prodrugs" genannt, können für die Verabreichung in irgendeiner geeigneten Weise analog zu bekannten antiinfektios wirkenden Mitteln (gemeinsamt mit einem nicht toxischen pharmazeutisch akzeptablen Träger) zubereitet werden.

Zu pharmazeutisch akzeptablen Salzen der Verbindungen gehören Salze, die die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen der Formeln (I) bis (XI) in ihrer protonierten Form als Ammoniumsalz anorganischer oder organischer Säuren, wie Salzsäure, Schwefelsäure, Zitronensäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Weinsäure, p-Toluolsulfonsäure, bilden.

Pharmazeutisch besonders geeignet sind auch die Salze, die durch geeignete Auswahl von X_3 und X_4 gebildet werden, wie Natriumsalz, Kaliumsalz, Calciumsalz, Ammoniumsalz, Ethanolaminsalz, Triethylaminsalz, Dicyclohexylaminsalz und Salze einer Aminosäure wie Argininsalz, Asparaginsäuresalz, Glutaminsäuresalz.

Die Aktivität der Substanzen wird in einem Versuchssystem bestimmt. Dieses System beruht auf die Messung der Inhibition des Wachstums von Bakterien, Parasiten, Viren, Pilze oder Pflanzen in vitro. Hierzu werden zum Teil Versuchsverfahren verwendet, die dem Fachmann bekannt sind.

Zum Beispiel wird zur Bestimmung der Antimalaria Aktivität die Inhibition des Wachstums von Malaria-Parasiten in Blutkulturen bestimmt.

Die Bestimmung der antibakteriellen Aktivität beruht auf Messung der Hemmung von Bakterienwachstum auf Nährböden und in Flüssigkulturen.

Die Bestimmung der antiviralen Aktivität beruht auf Inhibition der Bildung von viralen Elementen in Zellkulturen.

Die Bestimmung der fungiziden Aktivität beruht auf Inhibition des Wachstums von Pilzen auf Nährböden und in Flüssigkulturen.

Einige der Mikroorganismen, die untersucht werden sollen, können nur in Tiermodellen untersucht werden. Hier werden die entsprechenden Modelle angewendet.

Substanzen, die eine Wirksamkeit in den in-vitro-Meßsystemen zeigen, werden in in-vivo-Modellen weiter untersucht. Die antiparasitäre, antivirale, fungizide oder antibakterielle Aktivität wird in den entsprechenden Tiermodelle weiter evaluiert.

Das Screening nach herbizider Aktivität wird mittels Algensystemen und Messung der Isoprenemission von Pflanzen unter Standardbedingungen bestimmt.

Die pharmazeutisch wirksamen Mittel können in Form von pharmazeutischen Zubereitungen in Dosierungseinheiten zubereitet werden. Dies bedeutet, daß die Zubereitung in Form einzelner Teile, z. B. Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Suppositorien und Ampullen vorliegen, deren Wirkstoffgehalt einem Bruchteil oder einem Vielfachen einer Einzeldosis entsprechen. Die Dosierungseinheiten können z. B. 1, 2, 3 oder 4 Einzeldosen oder 1/2, 1/3 oder 1/4 einer Einzeldosis enthalten. Eine Einzeldosis enthält vorzugsweise die Menge Wirkstoff, die bei einer Applikation verabreicht wird und die gewöhnlich einer ganzen, einer halben oder einem Drittel oder einem Viertel einer Tagesdosis entspricht.

Unter nicht toxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen sind feste, halb feste oder flüssige Verdünnungsmittel, Füllstoffe und Formulierungshilfsmittel jeder Art zu verstehen.

Als bevorzugte pharmazeutische Zubereitungen seien Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Granulate, Suppositorien, Lösungen, Suspensionen und Emulsionen, Pasten, Salben, Gele, Cremes, Lotions, Puder und Sprays genannt. Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen und Granulate können den oder die Wirkstoffe neben den üblichen Trägerstoffen enthalten, wie (a) Füll- und Streckmittel, z. B. Stärken, Milchezucker, Rohrzucker, Glukose, Mannit und Kieselsäure, (b) Bindemittel, z. B. Carboxymethylcellulose, Alginate, Gelatine, Polyvinylpyrrolidon, (c) Feuchthaltemittel, z. B. Glycerin, (d) Sprengmittel, z. B. Agar-Agar, Calciumcarbonat und Natriumcarbonat, (e) Lösungsverzögerer, z. B. Paraffin und (f) Re-

sorptionsbeschleuniger, z. B. quaternäre Ammoniumverbindungen, (g) Netzmittel, z. B. Cetylalkohol, Glycerinmonostearat, (h) Adsorptionsmittel, z. B. Kaolin und Bentonit und (i) Gleitmittel, z. B. Talkum, Calcium- und Magnesiumstearat und feste Polyethylenglykole oder Gemische der unter (a) bis (i) aufgeführten Stoffe.

Die Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen und Granulate können mit den üblichen, gegebenenfalls Opakisierungsmittel enthaltenden Überzügen und Hüllen versehen sein und auch so zusammengesetzt sein, daß sie den oder die Wirkstoffe nur oder bevorzugt in einem bestimmten Teil des Intestinaltraktes gegebenenfalls verzögert abgeben, wobei als Einbettungsmassen z. B. Polymersubstanzen und Wachse verwendet werden können.

Der oder die Wirkstoffe können gegebenenfalls mit einem oder mehreren der oben angegebenen Trägerstoffe auch in mikroverkapselter Form vorliegen.

Suppositorien können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen wasserlöslichen oder wasserunlöslichen Trägerstoffe enthalten, z. B. Polyethylenglykole, Fette, z. B. Kakaofett und höhere Ester (z. B. C₁₄-Alkohol mit C₁₆-Fettsäure) oder Gemische dieser Stoffe.

Salben, Pasten, Cremes und Gele können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe enthalten, z. B. tierische und pflanzliche Fette, Wachse, Paraffine, Stärke, Tragant, Cellulosederivate, Polyethylenglykole, Silikone, Bentonite, Kieselsäure, Talkum und Zinkoxid oder Gemische dieser Stoffe.

Puder und Sprays können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe enthalten, z. B. Milchzucker, Talkum, Kieselsäure, Aluminiumhydroxid, Calciumsilikat und Polyamidpulver oder Gemische dieser Stoffe. Sprays können zusätzlich die üblichen Treibmittel, z. B. Chlorfluorkohlenwasserstoffe, enthalten.

Lösungen und Emulsionen können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe wie Lösungsmittel, Lösungsvermittler und Emulgatoren, z. B. Wasser, Ethylalkohol, Isopropylalkohol, Ethylcarbonat, Ethylacetat, Benzylalkohol, Benzylbenzoat, Propylenglykol, 1,3-Butylenglykol, Dimethylformamid, Öle, insbesondere Baumwollsaatöl, Erdnußöl, Maiskeimöl, Olivenöl, Ricinusöl und Sesamöl, Glycerin, Glycerinformal, Tetrahydrofurfurylalkohol, Polyethylenglykole und Fettsäureester des Sorbitans oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

Zur parenteralen Applikation können die Lösungen und Emulsionen auch in steriler und blutisotonischer Form vorliegen.

Suspensionen können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe wie flüssige Verdünnungsmittel, z. B. Wasser, Ethylalkohol, Propylenglykol, Suspensionsmittel, z. B. ethoxylierte Isostearylalkohole, Polyoxyethylensorbit- und Sorbitan-Ester, mikrokristalline Cellulose, Aluminiummetahydroxid, Bentonit, Agar-Agar und Tragant oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

Die genannten Formulierungsformen können auch Färbemittel, Konservierungsmittel sowie geruchs- und geschmacksverbessernde Zusätze, z. B. Pfefferminzöl und Eukalyptusöl und Süßmittel, z. B. Saccharin, enthalten.

Die Wirkstoffe der Formeln (I) bis (XI) sollen in den oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen, vorzugsweise in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 99,5 Gew.-%, vorzugsweise von etwa 0,5 bis 95 Gew.-%, der Gesamtmenge vorhanden sein.

Die pharmazeutischen Zubereitungen können außer den Verbindungen der Formeln (I) bis (XI) auch weitere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

Die Verbindungen können mit bisher beschriebenen Substanzen mit antibakterieller, antiviraler, antimykotischer und antiparasitärer Eigenschaften verwendet werden. Hierzu gehören insbesondere Verbindungen, die bereits in der Therapie Anwendung gefunden haben oder noch angewendet werden. Hierzu sind insbesondere geeignete Stoffe, die in der in der Roten Liste oder in Simon/Stille, Antibiotika-Therapie in Klinik und Praxis, 9. Auflage 1998 Schattauer Verlag, oder unter <http://www.customs.treas.gov/impexp/rulings/harmoniz/hrm129.html> im Internet mitaufgeführt. Insbesondere können die Derivate mit Penicilline, Benzylpenicillin (Penicillin G), Phenoxypenicilline, Isoxazolylpenicilline, Aminopenicilline, Ampicillin, Amoxicillin, Bacampicillin, Carboxypenicilline, Ticarcillin, Temocillin, Acylaminopenicilline, Azlocillin, Mezlocillin, Piperacillin, Apalcillin, Mecillinam, Cephalosporine, Cefazolin-Gruppe, Cefuroxim-Gruppe, Cefoxitin-Gruppe, Cefoxitin, Cefotetan, Cefmetazol, Latamoxef, Flomoxef, Cefotaxim-Gruppe, Cefozidim, Cefazidim-Gruppe, Cefpirom, Cefepim, übrige Cephalosporine, Cefsulodin, Cefoperazon, Oralcephalosporine der Cefalexin-Gruppe, Loracarbef, Cefprozil, neue Oralcephalosporine mit erweitertem Spektrum, Cefixim, Cefpodoxim-Proxetil, Cefuroxim-Axetil, Cefetamet, Cefotiam-Hexetil, Cefdinir, Cefibuten, andere β -Lactam-Antibiotika, Carbapenem, Imipenem/Cilastatin, Meropenem, Biapenem, Aztreonam, β -Lactamase-Hemmer, Clavulansäure/Amoxicillin, Clavulansäure/Ticarcillin, Sulbactam/Ampicillin, Tazobactam/Piperacillin, Tetracycline, Oxytetracyclin, Rolitetracyclin, Doxycyclin, Minocyclin, Chloramphenicol, Aminoglykoside, Gentamicin, Tobramycin, Netilmicin, Amikacin, Spectinomycin, Makrolide, Erythromycin, Clarithromycin, Roxithromycin, Azithromycin, Dirithromycin, Spiramycin, Josamycin, Lincosamide, Clindamycin, Fusidinsäure, Glykopeptid-Antibiotika, Vancomycin, Tecoplanin, Pristinamycin-Derivate, Fosfomycin, Antimikrobielle Folsäureantagonisten, Sulfonamide, Co-Trimoxazol, Trimethoprim, andere Diaminopyrimidin-Sulfonamid-Kombinationen, Nitrofurane, Nitrofurantoin, Nitrofurazon, Gyrase-Hemmer (Chinolone), Norfloxacin, Ciprofloxacin, Ofloxacin, Sparfloxacin, Enoxacin, Fleroxacin, Pefloxacin, Lomefloxacin, Bay Y3118, Nitroimidazole, antimykobakterielle Mittel, Isoniazid, Rifampicin, Rifabutin, Ethambutol, Pyrazinamid, Streptomycin, Capreomycin, Prothionamid, Terizidon, Dapson, Clofazimin, Lokalantibiotika, Bacitracin, Tyrothricin, Polymyxine, Neomycin, Kanamycin, Paromomycin, Mupirocin, antivirale Mittel, Acyclovir, Ganciclovir, Azidothymidin, Didanosin, Zalcitabin, Thiacytidin, Stavudin, Ribavirin, Idoxuridin, Trifluridin, Foscarnet, Amantadin, Interferone, Tibol-Derivate, Proteinase-Inhibitoren, Antimykotika, Polyene, Amphothericin B, Nystatin, Natamycin, Azole, Azole zur septischen Therapie, Miconazol, Ketoconazol, Itraconazol, Fluconazol, UK-109.496, Azole für lokale Anwendung, Clotrimazol, Econazol, Isoconazol, Oxiconazol, Bifonazol, Flucytosin, Griseofulvin, Ciclopiroxolamin, Tolnaftat, Naftifin, Terbinafin, Amorolfen, Anthracinone, Betulinic acid, Semianthrachinone, Xanthone, Naphthoquinone, Aryaminoalkohole, Chinin, Quinidine, Mefloquin, Halofantrin, Chloroquin, Amodiaquin, Acridin, Benzonaphthylidin, Mepacrin, Pyronaridin, Dapson, Sulfonamide, Sulfadoxin, Sulfalene, Trimethoprim, Proguanil, Chlorproguanil, Diaminopyrimidine, Pyrimethamin, Primaquin, Aminoquinoline, WR 238.605, Tetracyclin, Doxycyclin, Clindamycin, Norfloxacin, Ciprofloxacin, Ofloxacin, Artemisinin, Dihydroartemisinin, 10b artemether, Arteether, Artesunat, Atovaquon, Suramin, Melarsoprol,

Nifurtimox, Stibogluconat-Natrium, Pentamidin, Amphotericin B, Metronidazol, Elioquinol, Mebendazol, Niclosamid, Praziquantel, Pyrantel, Tiabendazol, Diethylcarbamazin, Ivermectin, Bithionol, Oxamniquin, Metrifonat, Piperazin, Emibonat.

Ferner können die phosphororganischen Verbindungen in den pharmazeutischen Mitteln in Kombination mit Sulfonamid, Sulfadoxin, Artemisinin, Atovaquon, Chinin, Chloroquin, Hydroxychloroquin, Mefloquin, Halofantrin, Pyrimethamin, Artesin, Tetracycline, Doxycyclin, Proguanil, Metronidazol, Praziquantel, Niclosamid, Mebendazol, Pyrantel, Tiabendazol, Diethylcarbamazin, Piperazin, Pyrimin, Metrifonat, Oxamniquin, Bithionol oder Suramin oder mehreren dieser Substanzen vorliegen.

Die Herstellung der oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen erfolgt in üblicher Weise nach bekannten Methoden, z. B. durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit dem oder den Trägerstoffen.

Die genannten Zubereitungen können bei Mensch und Tier entweder oral, rektal, parenteral (intravenös, intramuskulär, subkutan), intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, lokal (Puder, Salbe, Tropfen) und zur Therapie von Infektionen in Hohlräumen, Körperhöhlen angewendet werden. Als geeignete Zubereitungen kommen Injektionslösungen, Lösungen und Suspensionen für die orale Therapie, Gele, Aufgußformulierungen, Emulsionen, Salben oder Tropfen in Frage. Zur lokalen Therapie können ophthalmologische und dermatologische Formulierungen, Silber- und andere Salze, Ohrentropfen, Augensalben, Puder oder Lösungen verwendet werden. Bei Tieren kann die Aufnahme auch über das Futter oder Trinkwasser in geeigneten Formulierungen erfolgen. Ferner können Gele, Pulver, Puder, Tabletten, Retard-Tabletten, Premixe, Konzentrate, Granulate, Pellets, Tabletten, Boli, Kapseln, Aerosole, Sprays, Inhalate bei Mensch und Tier angewendet werden. Ferner können die erfindungsgemäßen Verbindungen in andere Trägermaterialien wie zum Beispiel Kunststoffe, (Kunststoffketten zur lokalen Therapie), Kollagen oder Knochenzement eingearbeitet werden.

Im allgemeinen hat es sich sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin als vorteilhaft erwiesen, den oder die Wirkstoffe der Formel (I) bis (XI) in Gesamtmengen von etwa 0,05 bis etwa 600, vorzugsweise 0,5 bis 200 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen. Eine Einzelgabe enthält den oder die Wirkstoffe vorzugsweise in Mengen von etwa 1 bis etwa 200, insbesondere 1 bis 60 mg/kg Körpergewicht. Es kann jedoch erforderlich sein, von den genannten Dosierungen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von der Art und dem Körpergewicht des zu behandelnden Patienten, der Art und der Schwere der Erkrankung, der Art der Zubereitung und der Applikation des Arzneimittels sowie dem Zeitraum bzw. Intervall, innerhalb welchem die Verabreichung erfolgt.

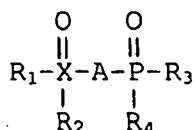
So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der obengenannten Menge Wirkstoff auszukommen, während in anderen Fällen die oben angeführte Wirkstoffmenge überschritten werden muß. Die Festlegung der jeweils erforderlichen optimalen Dosierung und Applikationsart der Wirkstoffe kann durch den Fachmann aufgrund seines Fachwissens erfolgen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in den üblichen Konzentrationen und Zubereitungen bei Tieren zusammen mit dem Futter bzw. mit Futterzubereitungen oder mit dem Trinkwasser gegeben werden.

Ferner können die erfindungsgemäßen Verbindungen hervorragend als Bakterizide, Fungizide und Herbizide bei Pflanzen eingesetzt werden.

Patentansprüche

1. Verwendung von phosphororganischen Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



(I)

in der X ein Phosphoratom oder ein Schwefelatom ist,

wobei A eine C₂₋₉-Alkylkette ist mit Substituenten, die gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, Hydroxy-, Halogen-, Amino- und Oxogruppen, C₁₋₂₆-Alkylresten, C₁₋₂₆-Alkoxyresten, C₁₋₂₆-Alkoxy-C₁₋₂₅-Alkylresten oder C₃₋₈-Cycloalkyl-(C₀₋₉)-alkylgruppen besteht, wobei jeder C₁₋₂₆-Alkylrest und jeder C₁₋₂₆-Alkoxyrest verzweigt oder unverzweigt und gesättigt oder mit ein oder mehreren Doppelbindungen ungesättigt sein kann und mit Hydroxy-, Amino-, Halogen- und Oxogruppen substituiert sein kann und sowohl die C₃₋₈-Cycloalkylgruppe als auch die C₀₋₉-Alkylgruppe der C₃₋₈-Cycloalkyl-(C₀₋₉)-alkylgruppe ein oder mehrere Doppelbindungen aufweisen können und ein oder zwei Kohlenstoffatome der Cycloalkylgruppe durch Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatome ersetzt sein können, und wobei sowohl die Cycloalkylgruppe als auch die Alkylgruppe mit Hydroxy-, Halogen-, Amino-, Oxogruppen mit verzweigten oder unverzweigten C₁₋₉-Alkylgruppen und C₂₋₉-Alkenylgruppen substituiert sein können, wobei die C₁₋₉-Alkylgruppen und C₂₋₉-Alkenylgruppen mit Wasserstoff-, Hydroxy-, Amino-, Halogen- und Oxogruppen substituiert sein können.

in der R₁ und R₂ gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem C₁₋₉-Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxy-C₁₋₉-alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxyl, substituiertem und unsubstituiertem C₁₋₉-Alkynyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischen Rest, Halogen, OX₁ und OX₂ besteht,

wobei X₁ und X₂ gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem C₁₋₉-Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxy-C₁₋₉-alkyl, substituiertem und unsubstituiertem C₁₋₉-Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem C₁₋₉-Alkynyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem

und unsubstituiertem Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischen Rest besteht, in der R_3 und R_4 gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus substituiertem und unsubstituiertem C_{1-26} -Alkyl, Hydroxy- C_{1-26} -alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem C_{1-26} -Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem C_{1-26} -Alkynyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischem Rest, Halogen, OX_3 und OX_4 besteht, wobei X_3 und X_4 gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem C_{1-26} -Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxy- C_{1-26} -alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem C_{1-26} -Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem C_{1-26} -Alkynyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischem Rest, einem Silyl, einem Kation einer organischen und anorganischen Base, insbesondere einem Metall der ersten, zweiten oder dritten Hauptgruppe des Periodensystems, Ammonium, substituiertem Ammonium und Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylendiamin oder Aminosäuren ableiten, besteht,

und deren pharmazeutisch akzeptablen Salze, Ester und Amide und Salze der Ester zur Behandlung von infektiösen Prozessen bei Mensch und Tier, die durch Viren, Bakterien, Pilze oder Parasiten hervorgerufen werden und als Fungizid, Bakterizid oder Herbizid bei Pflanzen.

2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß A C_{3-5} -Alkylgruppe ist mit Substituenten, die gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, Hydroxy-, Halogen-, Amino- und Oxogruppen, C_{1-26} -Alkylresten, C_{1-26} -Alkoxyresten, C_{1-26} -Alkoxy- C_{1-26} -Alkylresten oder C_{3-8} -Cycloalkyl- (C_{0-9}) -alkylgruppen besteht, wobei jeder C_{1-26} -Alkylrest und jeder C_{1-26} -Alkoxyrest verzweigt oder unverzweigt und gesättigt oder mit ein oder mehreren Doppelbindungen ungesättigt sein kann und mit Hydroxy-, Amino-, Halogen- und Oxogruppen substituiert sein kann und sowohl die C_{3-8} -Cycloalkylgruppe als auch die C_{0-9} -Alkylgruppe der C_{3-8} -Cycloalkyl- (C_{0-9}) -alkylgruppe ein oder mehrere Doppelbindungen aufweisen können und ein oder zwei Kohlenstoffatome der Cycloalkylgruppe durch Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatome ersetzt sein können, und wobei sowohl die Cycloalkylgruppe als auch die Alkylgruppe mit Hydroxy-, Halogen-, Amino-, Oxogruppen mit verzweigten oder unverzweigten C_{1-9} -Alkylgruppen und C_{2-9} -Alkenylgruppen substituiert sein können, wobei die C_{1-9} -Alkylgruppen und C_{2-9} -Alkenylgruppen mit Wasserstoff-, Hydroxy-, Amino-, Halogen- und Oxogruppen substituiert sein können.

3. Verwendung nach Anspruch 1 oder Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die phosphororganischen Verbindungen der Formel (II)



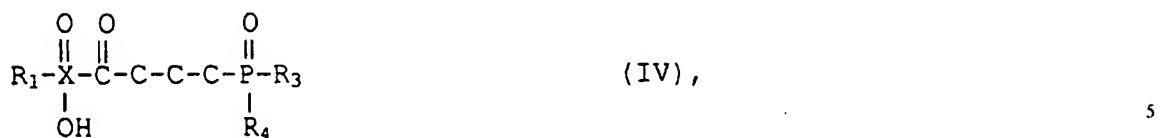
entspricht, wobei X , R_1 , R_3 , R_4 wie in Anspruch 1 definiert sind, wobei R_1 bevorzugt an dem dem Heteroatom benachbarten C-Atom mit einer Hydroxygruppe substituiert ist.

4. Verwendung nach Anspruch 1 oder Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die phosphororganischen Verbindungen der Formel (III)

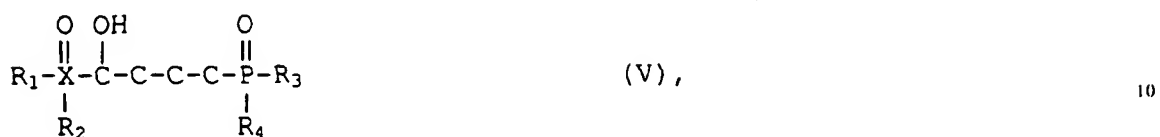


entspricht, wobei X , R_1 , R_3 , R_4 wie in Anspruch 1 definiert sind, wobei R_1 bevorzugt eine Acylgruppe, besonders bevorzugt eine Formyl-, Acetyl-, Propionyl- oder Butyrylgruppe ist.

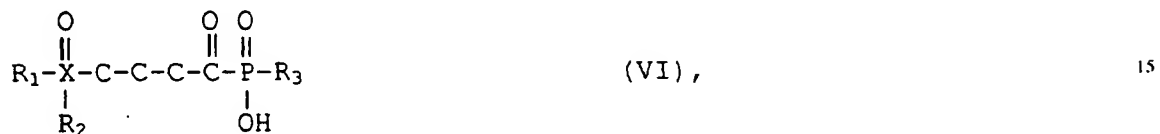
5. Verwendung nach Anspruch 1 oder Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die phosphororganischen Verbindungen aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus



5



10



15



20

25



30

35



40



45

50



55

besteht, wobei X, R₁, R₂, R₃ und R₄ die in Anspruch 1 definierte Bedeutung haben und die nicht definierten Valenzen der Kohlenstoffatome substituiert sein können, wie es in Anspruch 1 definiert ist.

6. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, zur Behandlung von Infektionen, verursacht durch Bakterien, Viren, Pilze oder ein- oder mehrzellige Parasiten. 60

7. Verwendung nach Anspruch 6, zur Behandlung von Infektionen, die durch Bakterien hervorgerufen werden, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Bakterien der Familie Propionibacteriaceae, insbesondere der Gattung Propionibacterium, insbesondere die Art Propionibacterium acnes, Bakterien der Familie Actinomycetaceae, insbesondere der Gattung Actinomyces, Bakterien der Gattung Corynebacterium, insbesondere die Arten Corynebacterium diphtheriae und Corynebacterium pseudotuberculosis, Bakterien der Familie Mycobacteriaceae, der Gattung Mycobacterium, insbesondere die Arten Mycobacterium leprae, Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium bovis und Mycobacterium avium, Bakterien der Familie Chlamydiaceae, insbesondere die Spezies Chlamydia trachomatis 65

- und *Chlamydia psittaci*, Bakterien der Gattung *Listeria*, insbesondere die Art *Listeria monocytogenes*, Bakterien der Art *Erysipelthrix rhusiopathiae*, Bakterien der Gattung *Clostridium*, Bakterien der Gattung *Yersinia*, der Spezies *Yersinia pseudotuberculosis*, *Yersinia enterocolitica* und *Yersinia ruckeri*, Bakterien der Familie *Mycoplasmataceae*, der Gattungen *Mycoplasma* und *Ureaplasma*, insbesondere die Art *Mycoplasma pneumoniae*, Bakterien der Gattung *Brucella*, Bakterien der Gattung *Bordetella*, Bakterien der Familie *Neisseriaceae*, insbesondere der Gattungen *Neisseria* und *Moraxella*, insbesondere die Arten *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae* und *Moraxella bovis*, Bakterien der Familie *Vibrionaceae*, insbesondere der Gattungen *Vibrio*, *Aeromonas*, *Plesiomonas* und *Photobacterium*, insbesondere die Arten *Vibrio cholerae*, *Vibrio anguillarum* und *Aeromonas salmonicida*, Bakterien der Gattung *Campylobacter*, insbesondere die Arten *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli* und *Campylobacter fetus*, Bakterien der Gattung *Helicobacter*, insbesondere die Art *Helicobacter pylori*, Bakterien der Familien *Spirochaetaceae* und der *Leptospiraceae*, insbesondere der Gattungen *Treponema*, *Borrelia* und *Leptospira*, insbesondere *Borrelia burgdorferi*, Bakterien der Gattung *Actinobacillus*, Bakterien der Familie *Legionellaceae*, der Gattung *Legionella*, Bakterien der Familie *Rickettsiaceae* und Familie *Bartonellaceae*, Bakterien der Gattungen *Nocardia* und *Rhodococcus*, Bakterien der Gattung *Dermatophilus*, Bakterien der Familie *Pseudomonadaceae*, insbesondere der Gattungen *Pseudomonas* und *Xanthomonas*, Bakterien der Familie *Enterobacteriaceae*, insbesondere der Gattungen *Escherichia*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Providencia*, *Salmonella*, *Serratia* und *Shigella*, Bakterien der Familie *Pasteurellaceae*, insbesondere der Gattung *Haemophilus*, Bakterien der Familie *Micrococcaceae*, insbesondere der Gattungen *Micrococcus* und *Staphylococcus*, Bakterien der Familie *Streptococcaceae*, insbesondere der Gattungen *Streptococcus* und *Enterococcus* und Bakterien der Familie *Bacillaceae*, insbesondere der Gattungen *Bacillus* und *Clostridium* besteht, und bei der *Helicobacter*-Eradikationstherapie bei *Ulcera* des Magendarmtraktes.
8. Verwendung nach Anspruch 6 zur Behandlung von Infektionen, die durch Viren hervorgerufen werden, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Viren der Gattung *Parvoviridae*, insbesondere *Parvoviren*, *Dependoviren*, *Densoviren*, Viren der Gattung *Adenoviridae*, insbesondere *Adenoviren*, *Mastadenoviren*, *Aviadenoviren*, Viren der Gattung *Papovaviridae*, insbesondere *Papovaviren*, insbesondere *Papillomaviren* (sogenannte Warzenviren), *Polyomaviren*, insbesondere *JC-Virus*, *BK-Virus*, und *Miopapovaviren*, Viren der Gattung *Herpesviridae*, insbesondere *Herpes-Simplex-Viren*, der *Varizellen/Zoster-Viren*, menschlicher *Zytomegalievirus*, *Epstein-Barr-Viren*, *humanes Herpesvirus 6*, *humanes Herpesvirus 7*, *humanes Herpesvirus 8*, Viren der Gattung *Poxviridae*, insbesondere *Pockenviren*, *Orthopox-Parapox-*, *Molluscum-Contagiosum-Virus*, *Aviaviren*, *Capriviren*, *Leporipoxviren*, primär hepatotropen Viren, insbesondere *Hepatitisviren*, wie *Hepatitis-A-Viren*, *Hepatitis-B-Viren*, *Hepatitis-C-Viren*, *Hepatitis-D-Viren*, *Hepatitis-E-Viren*, *Hepatitis-F-Viren*, *Hepatitis-G-Viren*, *Hepadnaviren*, insbesondere sämtliche *Hepatitisviren*, wie *Hepatitis-B-Virus*, *Hepatitis-D-Viren*, Viren der Gattung *Picornaviridae*, insbesondere *Picornaviren*, alle *Enteroviren*, alle *Polioviren*, alle *Coxsackieviren*, alle *Echoviren*, alle *Rhinoviren*, *Hepatitis-A-Virus*, *Aphthoviren*, Viren der Gattung *Calciviridae*, insbesondere *Hepatitis-E-Viren*, Viren der Gattung *Reoviridae*, insbesondere *Reoviren*, *Orbiviren*, *Rotaviren*, Viren der Gattung *Togaviridae*, insbesondere *Togaviren*, *Alphaviren*, *Rubiviren*, *Pestiviren*, *Rubellavirus*, Viren der Gattung *Flaviviridae*, insbesondere *Flaviviren*, *FSME-Virus*, *Hepatitis-C-Virus*, Viren der Gattung *Orthomyxoviridae*, insbesondere *Influenzaviren*, Viren der Gattung *Paramyxoviridae*, insbesondere *Paramyxoviren*, *Morbillivirus*, *Pneumovirus*, *Masernvirus*, *Mumpsvirus*, Viren der Gattung *Rhabdoviridae*, insbesondere *Rhabdoviren*, *Rabiesvirus*, *Lyssavirus*, *viskulares Stomatitisvirus*, Viren der Gattung *Coronaviridae*, insbesondere *Coronaviren*, Viren der Gattung *Bunyaviridae*, insbesondere *Bunyaviren*, *Nairovirus*, *Phlebovirus*, *Uukuvirus*, *Hantavirus*, *Hantaanvirus*, Viren der Gattung *Arenaviridae*, insbesondere *Arenaviren*, *lymphozytäres Choriomeningitis-Virus*, Viren der Gattung *Retroviridae*, insbesondere *Retroviren*, alle *HTL-Viren*, *humanes T-cell Leukämievirus*, *Oncornaviren*, *Spumaviren*, *Lentiviren*, alle *HI-Viren*, Viren der Gattung *Filoviridae*, insbesondere *Marburg-* und *Ebolavirus*, *Slow-Viren*, *Prionen*, *Onkoviren* und *Leukämieviren* besteht.
9. Verwendung nach Anspruch 6 zur Vorbeugung und Behandlung von Infektionen verursacht durch einzellige Parasiten, nämlich Erreger der Malaria, der Schlafkrankheit, der Chagas-Krankheit, der Toxoplasmose, der Amöbenruhr, der Leishmaniosen, der Trichomoniasis, der Pneumozystose, der Balantidiose, der Kryptosporidiose, der Sarkozystose, der Akanthamöbose, der Naeglerose, der Kokzidiose, der Giardiose und der Lambliose.
10. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, in einem pharmazeutischen Präparat, dadurch gekennzeichnet, daß das pharmazeutische Präparat einen wirksamen Gehalt an zumindest einer phosphororganischen Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 5 zusammen mit einem pharmazeutisch akzeptablen Träger.
11. Verwendung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß das pharmazeutische Präparat mindestens einen weiteren pharmazeutischen Wirkstoff enthält.
12. Verwendung nach einem der Ansprüche 10 oder 11, dadurch gekennzeichnet, daß das pharmazeutische Präparat einen oder mehrere Bestandteile der Gruppe, die aus Sulfonamid, Sulfadoxin, Artemisinin, Atovaquon, Chinin, Chloroquin, Hydroxychloroquin, Mefloquin, Halofantrin, Pyrimethamin, Amiesin, Tetracycline, Doxycyclin, Proguanil, Metronidazol, Praziquantil, Niclosamid, Mebendazol, Pyrantel, Tiabendazol, Diethylcarbazin, Piperazin, Pyrimin, Metrifonat, Oxaniquin, Bithionol und Suramin besteht.
13. Verwendung nach einem der Ansprüche 11 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß das pharmazeutische Präparat einen oder mehrere Bestandteile der Gruppe, die aus Penicilline, Benzylpenicillin (Penicillin G), Phenoxypenicilline, Isoxazolylpenicilline, Aminopenicilline, Ampicillin, Amoxixillin, Bacampicillin, Carboxypenicillin, Ticarcillin, Temocillin, Acylaminopenicilline, Azlocillin, Mezlocillin, Piperacillin, Apalcillin, Mecillinam, Cephalosporine, Cefazolin-Gruppe, Cefuroxim-Gruppe, Cefoxitin-Gruppe, Cefoxitin, Cefotetan, Cefmetazol, Latamoxef, Flomoxef, Cefotaxim-Gruppe, Cefozidim, Cefazidim-Gruppe, Cefazidim, Cefpirom, Cefepim, übrige Cephalosporine, Cefsulodin, Cefoperazon, Oralcephalosporine der Cefalexin-Gruppe, Loracarbef, Cefprozil, neuen Oralcephalosporinen mit erweitertem Spektrum, Cefixim, Cefpodoxim-Proxetil, Cefuroxim-Axetil, Cefetamet, Cefotiam-Hexetil, Cefdinir, Cefibuten, andere β -Lactam-Antibiotika, Carbapenem, Imipenem/Cilastatin, Meropenem, Biapenem, Aztreonam, β -Lactamase-Hemmer, Clavulansäure/Amoxicillin, Clavulansäure/Ticarcillin, Sulbactam/Amipi-

cillin, Tazobactam/Piperacillin, Tetracycline, Oxytetracyclin, Rolitetraxlin, Doxycyclin, Minocyclin, Chloramphenicol, Aminoglykoside, Gentamicin, Tobramycin, Netilmicin, Amikacin, Spectinomycin, Makrolide, Erythromycin, Clarithromycin, Roxithromycin, Azithromycin, Dirithromycin, Spiramycin, Josamycin, Lincosamide, Clindamycin, Fusidinsäure, Glykopeptid-Antibiotika, Vancomycin, Tecoplanin, Pristinamycin-Derivate, Fosfomycin, Antimikrobielle Folsäureantagonisten, Sulfonamide, Co-Trimoxazol, Trimethoprim, andere Diaminopyrimidin-Sulfonamid-Kombinationen, Nitrofurane, Nitrofurantoin, Nitrofurazon, Gyrase-Hemmer (Chinolone), Norfloxacin, Ciprofloxacin, Ofloxacin, Sparfloxacin, Enoxacin, Fleroxacin, Pefloxacin, Lomefloxacin, Bay Y3118, Nitroimidazole, antimykobakterielle Mittel, Isoniazid, Rifampicin, Rifabutin, Ethambutol, Pyrazinamid, Streptomycin, Capreomycin, Prothionamid, Terizidon, Dapson, Clofazimin, Lokalanthiotika, Bacitracin, Tyrothricin, Polymyxine, Neomycin, Kanamycin, Paromomycin, Mupirocin, antivirale Mittel, Acyclovir, Ganciclovir, Azidothymidin, Didanosin, Zalcitabin, Thiacytidin, Stavudin, Ribavirin, Idoxuridin, Trifluridin, Foscarnet, Amantadin, Interferone, Tibol-Derivate, Proteinase-Inhibitoren, Antimykotika, Polyene, Amphotericin B, Nystatin, Natamycin, Azole, Azole zur septischen Therapie, Miconazol, Ketoconazol, Itraconazol, Fluconazol, UK-109.496, Azole für lokale Anwendung, Clotrimazol, Econazol, Isoconazol, Oxiconazol, Bifonazol, Flucytosin, Griseofulvin, Cefopiroxolanin, Tolnaftat, Naftifin, Terbinafin, Amorolfen, Antrachinone, Betulinic acid, Semianthrachinone, Xanthone, Naphthoquinone, Aryaminoalkohole, Chinin, Quinidine, Mefloquin, Halofantrin, Chloroquin, Amodiaquin, Acridin, Benzonaphthylidridin, Mepacrin, Pyronaridin, Dapson, Sulfonamide, Sulfadoxin, Sulfalene, Trimethoprim, Proguanil, Chlorproguanil, Diaminopyrimidine, Pyrimethamin, Primaquin, Aminoquinoline, WR 238, 605, Tetracyclin, Doxycyclin, Clindamycin, Norfloxacin, Ciprofloxacin, Ofloxacin, Artemisinin, Dihydroartemisinin, 10b artemether, Arteether, Artesunat, Atovaquon, Suramin, Melarsoprol, Nifurtimox, Stibogluconat-Natrium, Pentamidin, Amphotericin B, Metronidazol, clioquinol, Mebendazol, Niclosamid, Praziquantel, Pyrantel, Tiabendazol, Diethylcarbamazin, Ivermectin, Bithionol, Oxamniquin, Metrifonat, Piperazin, Embonat besteht.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65